Progrès en Urologie (2010), Suppl. 4, S290-S297

ELSEVIER MASSON

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

RECOMMANDATIONS 2010 EN ONCO-UROLOGIE

Sarcomes du rétropéritoine : Contribution du CCAFU au référentiel INCa

C. Avancès[1,*], J. Rigaud[1], B. Bui[2], P. Camparo[1], S. Culine[1], X. Durand[1], P. Sèbe[1], M. Soulié[1] et les membres du CCAFU

[1]Membres du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie - sous-comité Organes Génitaux Externes et Rétropéritoine).
[2]Oncologue médical, membre du réseau NETSARC.

Introduction

Les sarcomes du rétropéritoine sont des tumeurs rares. Ils représentent 0,5 à 1 % des tumeurs malignes [1] et 12 % des sarcomes des tissus mous [2].

Le rôle de l'urologue est d'évoquer, de confirmer le diagnostic, puis de participer à une prise en charge multidisciplinaire qui sera au mieux réalisée en centre référent après discussion des modalités thérapeutiques en comité RCP régional.

Le faible nombre d'études et l'absence de randomisation ne permettent pas de donner un grade de recommandation et un niveau de preuve.

Histoire naturelle

L'absence de cloisons aponévrotiques susceptibles de limiter la croissance tumorale explique la taille élevée (moyenne : 19,5 cm) et le franchissement possible des défilés anatomiques (hiatus diaphragmatique, défilé crural) [3]. La tumeur croit par poussées centrifuges. Elle est circonscrite par un front d'invasion qui correspond à une pseudo-capsule qui est toujours envahie. Des prolongements tumoraux peuvent traverser la pseudo-capsule (*skip metastases*), puis contaminer le compartiment anatomique concerné [4]. L'extension à distance est rare lors du diagnostic initial (atteinte ganglionnaire dans 5 % des cas, métastases dans 12 % des cas), mais elle est plus fréquente en cas de récidive (jusqu'à 34 % des cas) [4, 5]. L'extension au péritoine est rare lors du diagnostic initial. Elle est surtout rencontrée après chirurgie première inadaptée (effraction capsulaire) [5].

Symptômes, bilan d'extension, diagnostic positif

Les symptômes ne sont pas spécifiques. Ils sont présents chez la majorité des patients et sont en rapport avec le volume tumoral élevé [3, 6, 7].

Il peut s'agir :

- d'une pesanteur lombo-abdominale ;
- de la découverte d'une masse abdominale ;
- de signes compressifs viscéraux (sub-occlusion), neurologiques (cruralgie) ou vasculaires (varicocèle) ;
- d'une altération de l'état général.

Le diagnostic repose sur la tomodensitométrie thoraco-abdominale avec reconstruction 3D. La tumeur se présente sous la forme d'une masse tissulaire rétropéritonéale qui refoule les viscères de voisinage sans les envahir. La densité graisseuse est caractéristique d'un liposarcome différencié, mais peut être absente s'il s'agit d'un liposarcome dédifférencié ou d'une autre variété histologique.

Le risque de franchissement des défilés anatomiques impose des coupes thoraciques et sur la racine des cuisses en cas de lésion pelvienne.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : christophe.avances@wanadoo.fr (C. Avances).

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Les autres outils diagnostiques sont optionnels. Ils peuvent être utiles pour préciser le bilan initial dans des circonstances particulières (envahissement vasculaire) ou sur signes d'appel (échographie hépatique, scintigraphie osseuse, scanner cérébral…) (Fig. 1).

La biopsie permet de porter un diagnostic de certitude. Elle est indispensable avant toute décision thérapeutique. Le prélèvement ne doit pas favoriser l'essaimage tumoral. De ce fait, la biopsie chirurgicale est à proscrire [6]. Le prélèvement s'effectue sous repérage radiologique (TDM voire échographie), par voie rétro péritonéale exclusive. Le matériel prélevé doit être en quantité suffisante pour une analyse complète (microscopie, immunomarquage, congélation pour étude biologique moléculaire le cas échéant).

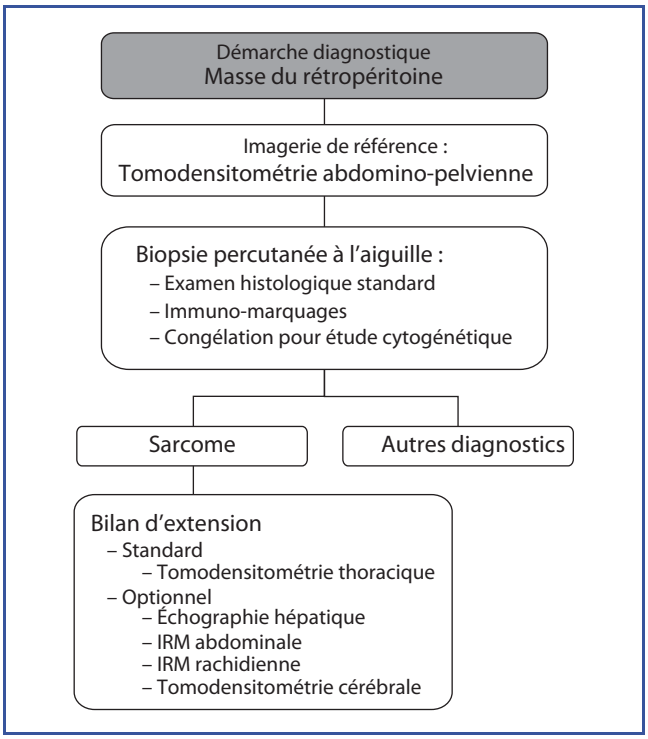

Figure 1. Arbre décisionnel du bilan diagnostique d'une masse rétropéritonéale.

Classification des sarcomes du rétropéritoine

Les sarcomes des tissus mous sont classés en fonction de leur ressemblance avec les tissus sains. Les sarcomes les plus rencontrés dans le rétropéritoine sont : le liposarcome, le léiomyosarcome, l'histiocytofibrome malin. [4,5,8]

Le liposarcome représente 50 % des sarcomes du rétropéritoine. La caractéristique histologique est la présence d'adipocytes. Les sous types rencontrés sont pour l'essentiel les liposarcomes bien différenciés et dédifférenciés, caractérisés sur le plan moléculaire par une amplification de MDM2 et de CDK4, et beaucoup plus rarement des liposarcomes pleiomorphes, à génétique complexe. Le liposarcome différencié est défini par la présence, à coté de la composante adipeuse, d'une composante hétérologue, de nature variable (par exemple : ostéosarcomateuse, leio ou rhabdomyosarcomateuse, myxoïde) ou indifférencié de type histiocytofibrome malin (HFM) se caractérisant par une aggravation du risque de récidive locale, avec la réduction du délai à la rechute et l'apparition d'un risque métastatique, qui reste relativement faible.

Le léiomyosarcome est rencontré dans 18 % des cas. Il peut se développer dans l'espace rétropéritonéal, sur la veine cave ou une autre structure vasculaire. Les leiomyosarcomes rétropéritonéaux sont caractérisés par un pronostic très péjoratif, avec un risque local et surtout métastatique très élevé.

L'histiocytofibrome malin (HFM) correspond à un sarcome indifférencié, dont la fréquence diminue avec les possibilités croissantes de reconnaissance d'une différenciation tissulaire au moins immunohistochimique, sinon moléculaire. Ainsi, la grande majorité des tumeurs autrefois diagnostiquées HFM sont reconnues aujourd'hui comme des liposarcomes dédifférenciés.

Les autres formes histologiques sont les fibrosarcomes, rhabdomyosarcomes, synovialosarcomes, sarcomes d'Ewing, tumeurs malignes d'origine nerveuse.

L'immuno-marquage est utile au diagnostic. Certains sarcomes expriment des remaniements chromosomiques spécifiques [8] (Tableau 1).

Quelle que soit la forme histologique, les sarcomes sont gradés selon les critères définis par la FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) [8, 9], qui tient compte de l'index mitotique, de la nécrose tumorale et de la différenciation cellulaire (Tableau 2). Chacun de ces 3 critères est évalué selon un score qui varie de 0 à 3. La somme de chacun des scores permet d'établir un grade qui varie de I à III (grade I : score 2-3 ; grade II : score 4-5, grade III : score > 6).

L'importance du grade dans les sarcomes rétropéritonéaux est fonction du type histologique. Par exemple, le risque métastatique reste modéré dans les liposarcomes dédifférenciés, quelque soit le grade qui y est retrouvé ; en revanche les leiomyosarcomes du rétropéritoine partage un mauvais pronostic quelque soit le grade attribué

Principes thérapeutiques

La rareté de la maladie et ses particularités évolutives imposent une discussion systématique de tous les dossiers en RCP régionale dédiée aux sarcomes avant tout traitement (Fig. 2). La prise en charge se fera au mieux en centre expert et les patients enregistrés dans des réseaux oncologiques [4,5,10-12].

Tableau 1. Anomalies chromosomiques corrélées au sous type histologique des sarcomes du rétropéritoine.

Type Histologique	Anomalies chromosomiques
Liposarcome myxoide Liposarcome à cellules rondes	t (12; 16) (q13.3; p11.2)
Rhabdomyosarcome alvéolaire	t (2; 13) (q37; q12)
Sarcome d'Ewing PNET	t (11, 22) (q13; q12)
Synovialosarcomes	t (X; 18) (p11, q11)

Tableau 2. Établissement du grade des sarcomes des tissus mous selon la FNCLCC (grade I : score 2-3 ; grade II : score 4-5, grade III : score > 6).

Score	Différenciation tumorale	Index mitotique	Nécrose tumorale
Score 0			Nécrose absente
Score 1	Ressemblance à un tissu normal	0 à 9 mitoses/10 champs	Moins de 50 %
Score 2	Diagnostic de type histologique certain	10 à 19 mitoses/10 champs	Plus de 50 %
Score 3	Diagnostic de type histologique incertain	> 19 mitoses/10 champs	

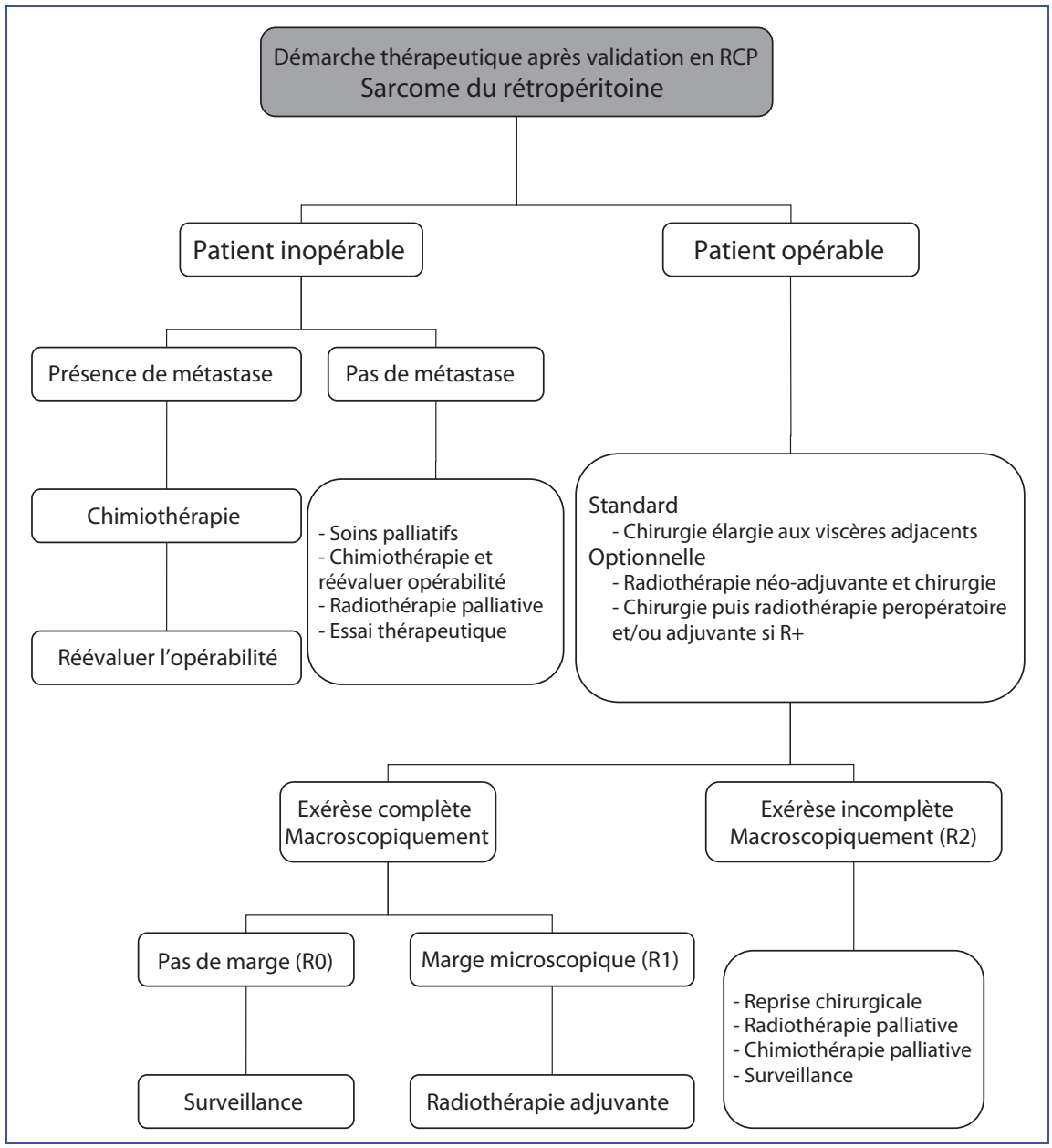

Figure 2. Arbre décisionnel du bilan diagnostique d'une masse rétropéritonéale.

La chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence. Son objectif est une exérèse en marges saines (résection R0). Elle est d'emblée envisageable chez 2/3 des patients [13]. Les caractéristiques tumorales régissent les principes chirurgicaux [3,5,10,11].

La voie d'abord de choix est la laparotomie médiane qui peut être, en cas de besoin, complétée par des refends transversaux.

La chirurgie doit emporter la tumeur sans effraction tumorale. La tumeur est enlevée en monobloc avec les organes qui l'entourent sans jamais être vue. L'effraction capsulaire per opératoire est une erreur technique qui grève le pronostic final. Les sacrifices viscéraux se font à la demande. Par conséquent, il s'agit d'une chirurgie multidisciplinaire. Les organes qui sont le plus souvent réséqués sont le rein, le colon, le grêle le pancréas et la rate. Une résection de paroi musculaire ou des gros vaisseaux est nécessaire dans la moitié des cas.

Les tumeurs les plus complexes (contact vasculaire, nécessité de sacrifices viscéraux étendus, tumeurs inextirpables d'emblée) nécessitent une approche thérapeutique combinée (association avec radiothérapie et/ou chimiothérapie) au mieux dispensée dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

La radiothérapie

La combinaison radiothérapie/chirurgie a démontré son efficacité dans le contrôle local des sarcomes des extrémités [14]. La localisation rétropéritonéale complique l'irradiation en raison de la largeur des champs et/ou de la proximité des structures radiosensibles [15]. Pourtant, certaines études suggèrent un gain de contrôle local, surtout lorsque la tumeur est de haut grade ou que les marges chirurgicales sont positives [14, 16], mais la seule étude randomisée, arrêtée prématurément, comporte un effectif trop faible. En revanche, la radiothérapie semble perdre son intérêt quand il s'agit d'un liposarcome de bas grade et qu'il est réséqué en marges saines. La technique d'irradiation n'est pas standardisée. Elle peut être délivrée en pré, per et/ou post opératoire.

Radiothérapie adjuvante

La radiothérapie adjuvante est dirigée sur tout ou partie du champ d'exérèse tumorale préalablement repérée par des clips chirurgicaux. Elle pourrait améliorer le contrôle local [4]. Une relation effet/dose a été démontrée. Un contrôle local n'est obtenu que chez 18 % des patients irradiés avec une dose inférieure à 50 Gy contre 83 % en cas d'irradiation supérieure à 60 Gy. Une irradiation de 45 à 55 Gy semble être suffisante pour optimiser le contrôle local d'une tumeur réséquée en marges saines, mais seule une dose supérieure à 55 Gy peut contrôler la reprise évolutive d'une résection R1 [17]. La radiosensibilité viscérale en limite donc la faisabilité, et ce d'autant qu'elle peut être influencée par des adhérences post opératoires. Son efficacité pourrait être compromise par le délai nécessaire entre l'intervention et l'irradiation qui favoriserait le développement de clones cellulaires dans les zones R1 ou R2. L'IMRT (Irradiation avec Modulation d'Intensité) pourrait en théorie limiter le risque de radiotoxicité, mais la dose maximale délivrable est limitée à 50 Gy. Son apport mérite cependant d'être précisé dans des études de large envergure [18]. Les limites liées à la tolérance de l'irradiation adjuvante font préférer les techniques d'irradiation pré- ou peropératoire.

Radiothérapie pré-opératoire

L'irradiation pré-opératoire délivre en moyenne 50 Gy sur 4 à 5 semaines. La délimitation des champs d'irradiation est facilitée par la présence de la tumeur. Les viscères radiosensibles sont repoussés en dehors du champ. La tolérance serait ainsi améliorée et l'efficacité optimisée par une meilleure oxygénation tissulaire qu'après chirurgie d'exérèse [14]. L'apport de l'irradiation avec modulation d'intensité, particulièrement adaptée à des irradiations complexes dans des champs larges, est en cours d'évaluation dans le cadre d'un protocole prospectif de phase II (TOMOREP). L'objectif de l'essai a été d'évaluer le taux de contrôle local à 3 ans après irradiation de 54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy et 5 fractions hebdomadaires. L'irradiation pré-opératoire n'a pas semblé compromettre la réalisation d'une chirurgie d'exérèse et pourrait réduire le risque d'essaimage cellulaire peropératoire [18]. Elle a pu être complétée par une irradiation postopératoire en fonction des constatations chirurgicales (zones de résection marginale). À 2 et 5 ans de suivi, la survie sans récidive a été de 57 et 46 %, la survie sans récidive locale de 79 et 60 %. La médiane de rechute a été de 17,2 mois [13]. La survie globale à 1, 2 et 5 ans a été de 82, 68 et 50 % mais avec un effectif faible.

Radiothérapie peropératoire

L'irradiation peropératoire (RIOP) réalise une escalade de dose focalisée grâce à l'application d'un collimateur dans le champ opératoire [15]. Elle n'est applicable que sur une zone de surface limitée et suffisamment distante des structures vasculaires ou nerveuses. L'objectif est de réduire le risque de rechute locale en cas de résection R2 [19, 20]. L'efficacité biologique correspond à 1,5 à 2,5 celle d'une même dose délivrée par voie externe. En conséquence, une irradiation de 15 Gy en peropératoire qui viendrait compléter 45 Gy d'irradiation externe correspond à l'effet biologique d'une irradiation externe exclusive de 75 à 87,5 Gy [18]. Lorsqu'une RIOP est couplée à une radiothérapie adjuvante de 45 Gy, les survies globales, sans récidive et le taux de contrôle local à 5 ans ont été respectivement de 64, 28 et 40 % mais avec un effectif faible. Le taux de contrôle local dans le site traité par RIOP a atteint 72 % à 5 ans. Les résultats sont d'autant meilleurs que la résection peut être R0 ou R1, ce qui témoigne avant tout du rôle essentiel de la qualité de la chirurgie d'exérèse [19]. En pratique, les structures vasculaires ou nerveuses, qui sont des facteurs limitant d'une exérèse R0, limitent également l'usage de la RIOP en raison de leur radiosensibilité [18].

La chimiothérapie

Chimiothérapie au stade métastatique

La chimiothérapie est indiquée en situation métastatique lorsque les lésions ne sont pas résécables. Les drogues les plus actives sont rapportées dans le tableau 3. Les protocoles associant plusieurs molécules ont mis en évidence plus de réponses tumorales objectives, mais sans gain en survie globale, par rapport à des mono-chimiothérapies successives. Elles ont de plus une toxicité plus élevée (Tableau 4). La combinaison thérapeutique de référence est le protocole MAID (mesna, adriamycine, ifosfamide, dacarbazine).

Tableau 3. Activité des drogues de référence en monothérapie.

Drogues	% réponse objective
Adriamycine (ou doxorubicine)	16 à 29
Méthotrexate	13
Ifosfamide	11,5 à 38
Cisplatine (hors AMM)	13 à 15
Cyclophosphamide	12
Dacarbazine	14 à 27
Actinomycine D	17

Tableau 4. Activité des combinaisons thérapeutiques.

Protocoles	% réponse objective
Mesna, doxorubicine, ifosfamide, dacarbazine	32
Doxorubicine, dacarbazine	17 à 35
Doxorubicine, ifosfamide	7 à 35
Doxorubicine, dacarbazine, cyclophosphamide	39

Les facteurs de bon pronostic associés à la réponse au traitement sont essentiellement le type histologique, un site lésionnel extra-hépatique et un bon état général. Les facteurs de bon pronostique associés à la survie globale sont essentiellement l'état général et le site non-hépatique.

Une chimiothérapie de 2e ligne peut être proposée en cas d'échec d'un premier protocole avec des réponses favorables observées en cas de liposarcome, d'utilisation de combinaisons de drogues et d'absence de métastase pulmonaire [21].

Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante aurait plusieurs avantages. Elle permettrait d'envisager une réduction du volume tumoral et de ce fait optimiserait l'exérèse chirurgicale. Certaines tumeurs jugées non extirpables d'emblée pourraient ainsi le devenir. Elle écarterait les non répondeurs d'un protocole de chimiothérapie adjuvante. Enfin, elle pourrait réduire l'essaimage cellulaire peropératoire tout en traitant d'éventuelles micrométastases. L'inconvénient principal de la chimiothérapie néo-adjuvante est le retard de prise en charge chirurgicale des non répondeurs. L'impact négatif sur la cicatrisation postopératoire n'a quant à lui pas été démontré [21]. L'effet de la chimiothérapie néo-adjuvante pourrait être optimisé par un couplage à une hyperthermie régionale. L'action de la chaleur serait chimio-sensibilisante et induirait une réponse immunitaire spécifique liée au stress thermique. L'efficacité d'une telle prise en charge mérite d'être démontrée dans des études de phase III [22,23].

Chimiothérapie adjuvante

Le rôle de la chimiothérapie adjuvante n'est pas clairement établi. Le bénéfice en termes de survie globale reste discuté. Un bénéfice de survie sans récidive locale ou à distance pourrait être obtenu par une chimiothérapie adjuvante utilisant la doxorubicine comme drogue principale [24]. Ce bénéfice théorique pourrait cependant être annulé par la toxicité des protocoles utilisés (doxorubicine, cyclophosphamide et méthotrexate) [25]. Un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante a été démontré récemment en cas de tumeur de grade 3 [26].

Chimiothérapie intrapéritonéale

La chimiothérapie intrapéritonéale après chirurgie de « debulking » est en cours d'évaluation. L'indication élective est la gestion des sarcomatoses péritonéales qui sont d'un pronostic réservé à court terme [27]. L'efficacité sur la survie sans récidive et la survie globale reste à démontrer.

Pronostic et modalités de surveillance

Le taux de rechute locale après traitement chirurgical adapté est de 13 % à 1 an, 37 % à 3 ans et 50 % à 5 ans [5]. Le taux de patients métastatiques lors du suivi est de 14 %, 29 % et 34 % à 1, 3 et 5 ans [5].

Les facteurs pronostiques principaux sont :

- la qualité de la première exérèse chirurgicale. Le taux de rechute double en cas de chirurgie R1 ou R2 [10]. Le taux de survie globale est directement corrélé à la rechute locale [4,5]. La survie est de 91 % à 3 ans pour une chirurgie R0 et seulement de 48 % pour une chirurgie R1-2 [5] ;
- le type histologique et le grade histologique sont des facteurs indépendants de récidive et de survie globale. Il faut rappeler que le grade dans les sarcomes rétropéritonéaux est fonction du type histologique. Le taux de rechute des tumeurs de haut grade a été 5 fois supérieur à celui des tumeurs de bas grade [4]. Il s'agit d'un facteur pronostique essentiel en cas de chirurgie initiale R0 ;
- la rupture tumorale peropératoire (ou la biopsie à ciel ouvert). Elle disperse les cellules dans le champ opératoire et favorise la sarcomatose péritonéale [5] ;
- le volume de cas traités par centre [28]. Les pronostics les plus réservés ont été observés dans les centres les moins experts.

La surveillance repose sur l'examen clinique, la tomodensitométrie abdomino-pelvienne et la radiographie thoracique. La fréquence des examens peut varier en fonction du risque de rechute. Elle peut être proposée tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans au-delà de 5 ans.

Prise en charge de la récidive tumorale

La prise en charge des rechutes n'est pas standardisée et doit systématiquement être discutée en **RCP de recours dédiée aux sarcomes**.

La rechute locale est liée à la qualité de la première exérèse chirurgicale et à l'histologie (liposarcomes) [3]. Les rechutes métastatiques sont plus fréquentes après récidive locale ou s'il s'agit d'une autre tumeur qu'un liposarcome ou d'une tumeur de haut grade [16].

D'une manière générale, la récidive tumorale est de très mauvais pronostic et l'intérêt de la chirurgie est discutable

en particulier si atteinte intrapéritonéale ou si nécessité d'une résection délabrante.

Le traitement des rechutes locales obéit aux mêmes principes thérapeutiques que les tumeurs primitives. La chirurgie d'exérèse doit être proposée dans des cas sélectionnés si une résection complète est envisageable. En effet, le taux de survie à 5 ans d'une tumeur récidivée opérée en marges saines ne diffère pas significativement de celui d'une tumeur primaire (43 % *versus* 51 %, $p = 0,39$) et il reste supérieur à celui des patients non opérés [29,30]. Souvent plus complexe, la chirurgie d'une rechute locale partage le même taux de complication que la primo-chirurgie dans des équipes expérimentées [30]. Le taux d'opérabilité diminue avec le nombre de rechute, ce qui conditionne le pronostic final. Ainsi, le taux de contrôle local après chirurgie d'une tumeur récidivée a été inférieur à celui obtenu après primo-chirurgie (19 % *versus* 66 % à 3 ans de suivi) [30].

Les rechutes métastatiques sont de pronostic réservé à court terme, avec une survie médiane de 12 mois [29].

.

CE QU'IL FAUT RETENIR
RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

- Le sarcome est limité par une pseudo-capsule tumorale qui est toujours envahie.
- Les symptômes sont aspécifiques et sont liés au volume tumoral.
- La tomodensitométrie est l'examen standard. L'étude des défilés anatomiques doit être systématique (thorax, racine des cuisses).
- L'IRM est un examen optionnel utile en cas d'envahissement vasculaire ou rachidien.
- La biopsie percutanée par voie rétropéritonéale sous repérage TDM confirme le diagnostic et précise la stratégie thérapeutique.
- Le diagnostic de sarcome peut nécessiter une étude cytogénétique.
- La congélation d'un échantillon tumoral est recommandée.
- Le liposarcome est la forme histologique la plus représentée.
- Le type histologique et le grade FNCLCC sont les facteurs pronostiques principaux.

CE QU'IL FAUT RETENIR
RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

- Le traitement des sarcomes du rétropéritoine est principalement chirurgical.
- Seule une chirurgie élargie aux viscères de voisinage répond à l'objectif R0.
- La voie d'abord de choix est la laparotomie médiane.
- La radiothérapie peut compléter le rôle de la chirurgie en cas de tumeur de haut grade (néo-adjuvante) ou de résection R1 ou R2 (radiothérapie peropératoire ou adjuvante).
- La place de la chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante n'est pas clairement définie.
- La chimiothérapie est réservée aux formes métastatiques ou inopérables d'emblée.
- Toute décision thérapeutique doit être validée en comité expert.
- La qualité de la première exérèse chirurgicale (R0) a une valeur pronostique importante.
- Il existe une corrélation entre volume de cas traité par centre / pronostic.
- Le taux de rechute après traitement optimal est de 49 % à 5 ans.
- Le traitement de la rechute locale obéit aux mêmes règles que le traitement d'une première tumeur.

Conclusion

Le traitement des sarcomes du rétropéritoine est chirurgical. Il s'agit d'une exérèse régionale qui impose des sacrifices viscéraux nécessaires à une résection R0. La qualité de la première chirurgie conditionne la survie sans récidive et la survie globale. Les tumeurs de haut grade ou réséquées en marges positives relèvent d'une approche multimodale. La validation de la décision thérapeutique doit être systématiquement validée en comité expert. La prise en charge dans un centre référent est recommandée.

Conflits d'intérêt

Aucun.

Références

[1] Guillou L, Coindre JM. How should we grade soft tissue sarcomas and what are the limitations ? Pathology Case Reviews 1998;3:105-10.

[2] Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, Moffat FL Jr, Livingstone AS, Koniaris LG. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. J Surg Res 2007;141:105-14.

[3] Avances C, Mottet N, Mahatmat A, Chapuis E, Serre I, Culine S. Prognostic factors for first recurrence in patients with retroperitoneal sarcoma. Urol Oncol 2006;24:94-6.

[4] Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma : a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. Cancer 2001;92:359-68.

[5] Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas : a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. J Clin Oncol 2009;27:31-7.

[6] Dalton RR, Donohue JH, Mucha P Jr, van Heerden JA, Reiman HM, Chen SP. Management of retroperitoneal sarcomas. Surgery 1989;106:725-32;discussion 723-32.

[7] Storm FK, Mahvi DM. Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Ann Surg 1991;214:2-10.

[8] Coindre JM. Recommandations pour la prise en charge anatomo-pathologique des sarcomes des tissus mous de l'adulte. Pathologistes du Groupe Sarcomes de la FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer). Ann Pathol 1998;18:505-11.

[9] Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. Int J Cancer 1984;33:37-42.

[10] Karakousis CP, Kontzoglou K, Driscoll DL. Resectability of retroperitoneal sarcomas : a matter of surgical technique ? Eur J Surg Oncol 1995;21:617-22.

[11] Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol 2009;27:24-30.
[12] Casali PG, Blay JY. Soft tissue sarcomas : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 (Suppl 5) : v198-203.
[13] Mendenhall WM, Zlotecki RA, Hochwald SN, Hemming AW, Grobmyer SR, Cance WG. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. Cancer 2005;104:669-75.
[14] Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R., Sindelar W.F., Danforth D.N., Topalian S.L., et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 1998;16:197-203.
[15] Hu KS, Harrison LC. Adjuvant Radiation Therapy of Retroperitoneal Sarcoma : The Role of Intraoperative Radiotherapy (IORT). Sarcoma 2000;4:11-6.
[16] Pawlik TM, Pisters PW, Mikula L, Feig BW, Hunt KK, Cormier JN, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol 2006;13:508-17.
[17] Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, Corn BW, Herbert SH, Hanlon AL, et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation : do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control ? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:969-76.
[18] Pawlik TM, Ahuja N, Herman JM. The role of radiation in retroperitoneal sarcomas : a surgical perspective. Curr Opin Oncol 2007;19:359-66.
[19] Krempien R, Roeder F, Oertel S, Weitz J, Hensley FW, Timke C, et al. Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:773-9.
[20] Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, Ott MJ, Rattner DW, Ancukiewicz M, et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:127-31.
[21] Minchom A, Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Ashley S, Scurr M, et al. Clinical benefit of second-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma. Sarcoma 2010;2010: 264360.
[22] Meric F, Milas M, Hunt KK, Hess KR, Pisters PW, Hildebrandt G, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity in soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 2000;18:3378-83.
[23] Wendtner CM, Abdel-Rahman S, Krych M, Baumert J, Lindner LH, Baur A, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 2002;20:3156-64.
[24] Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults : meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet 1997;350:1647-54.
[25] Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T, Glatstein E, Tepper J, Costa J, et al. Results of multimodality therapy of resectable soft-tissue sarcomas of the retroperitoneum. Surgery 1985;97:316-25.
[26] Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S, Le Cesne A, Bonvalot S, Terrier P, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas : a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. Ann Oncol 2010 [In Press].
[27] Rossi CR, Deraco M, De Simone M, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis : clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. Cancer 2004;100:1943-50.
[28] Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, Causeret S, Colombo C, Mariani L, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. Ann Surg Oncol 2010;17:1507-14.
[29] Grobmyer SR, Wilson JP, Apel B, Knapik J, Bell WC, Kim T, et al. Recurrent retroperitoneal sarcoma : impact of biology and therapy on outcomes. J Am Coll Surg 2010;210:602-8.
[30] Lehnert T, Cardona S, Hinz U, Willeke F, Mechtersheimer G, Treiber M, et al. Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma : local control and survival. Eur J Surg Oncol 2009;35:986-93.